

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-43465

(43) 公開日 平成5年(1993)2月23日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/57		7252-4C		
9/107	S	7329-4C		
47/12	J	7329-4C		
47/14	G	7329-4C		
47/18	G	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全7頁)

(21) 出願番号 特願平3-199572

(22) 出願日 平成3年(1991)8月8日

(71) 出願人 000005968

三菱化成株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72) 発明者 井▲垣▼ 松男

茨城県鹿島郡波崎町砂山14 三菱化成株式

会社鹿島工場内

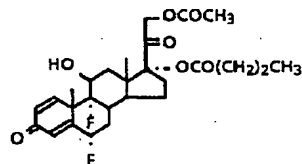
(74) 代理人 弁理士 長谷川 一 (外1名)

(54) 【発明の名称】 コルチコステロイド含有ローション剤

(57) 【要約】

【構成】 下記の式で表されるジフルブレドネートを有効成分とするコルチコステロイド含有ローション剤。ジフルブレドネートの溶解剤（兼結晶析出防止剤）としてクロタミトン、アジピン酸ジイソプロピル又はこれらの混合物を、増粘剤として天然ガム類を用いる。またジフルブレドネートの安定化剤としてクエン酸又はクエン酸とそのアルカリ金属塩との混合物を用いる。

【化1】



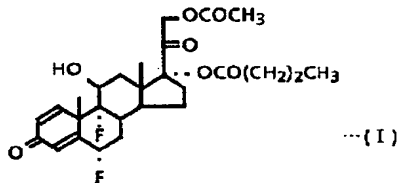
【効果】 従来のコルチコステロイド含有ローション剤に比べ、全身への適用を目的とした使用感及び主薬の安定性を向上させることが出来た。

I

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記(1)式

【化1】



で示されるジフルブレドネートを有効成分とし、ジフルブレドネートを溶解するための溶解剤（兼結晶析出防止剤）としてクロタミトン、アジピン酸ジイソプロピル又はこれらの混合物を、増粘剤として天然ガム類を、ジフルブレドネートの安定化剤としてクエン酸又はクエン酸とそのアルカリ金属塩との混合物を用いることを特徴とするコルチコステロイド含有ローション剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はコルチコステロイド含有ローション剤、更に詳細には、有効成分としてジフルブレドネートを含有し、その効力を最大限に発揮させることができ、皮膚刺激性もなく、毛髪部位も含めた全身に適用可能な使用感を有し、物理化学的に安定で長期間の保存に耐え得るコルチコステロイド含有ローション剤に関する。

【0002】

【従来の技術及びその課題】 従来、コルチコステロイドは炎症性及びアレルギー性皮膚疾患に対する治療薬として皮膚科領域において広く用いられている。ジフルブレドネートを有効成分とする局所疾患の外剤としては、軟膏剤が皮膚の保護作用に優れ、刺激やかぶれが少ないという特徴から、また、クリーム剤が塗布時の感触や展延性に優れ、使用後の水洗も容易であるとともに皮膚浸透性も優れているという特徴から、既にそれぞれ症状や患部に合わせて使い分けられている。

【0003】 また、近年コルチコステロイド含有ローション剤も、優れた展延性や使用感のために特に毛髪部位や広範囲に渡る疾患に対して広く用いられている。一般に、コルチコステロイド含有ローション剤は、有効成分の溶解性等の問題から、溶解剤としてプロピレングリコール等の多価アルコール類や、エタノール等の低級アルコール類を比較的多量に用いている。そのため、これらのローション剤は展延性も良く、皮膚浸透性も優れているが、患部へ塗布する際に流れ落ちてしまい、十分な量を疾患部に塗布できないことや、アルコール類が皮膚刺激やかぶれ等副作用を引き起こすことから、広範囲に渡る疾患に対しては事実上使い難い等の課題があった。

【0004】 更に、従来のコルチコステロイド含有ローション剤は、それらのほとんどが物理化学的安定性において、冷所保存或いは長期保存により有効成分の結晶析

2

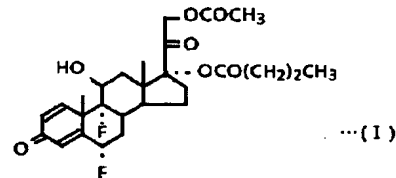
出が認められる等の課題があった。そこで、毛髪部位や全身への広範囲に渡る疾患に使用可能で、塗布時容易に流れ落ちることなく、展延性に優れ、かつ皮膚刺激もなく、物理化学的にも冷所長期保存で安定な、治療効果の高いコルチコステロイド含有ローション剤の開発が望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、薬効が強く、かつ副作用の少ない下記(1)式

【0006】

【化2】



【0007】 で示されるジフルブレドネートを有効成分とし、溶解剤（兼結晶析出防止剤）、増粘剤及び安定化剤について探索を行なった結果、特定物質を用いることにより、使用感に優れ、皮膚刺激性が無く、物理化学的に安定で、経皮吸収性の優れたローション剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。即ち本発明の要旨は、上記(1)式で示されるジフルブレドネートを有効成分とし、ジフルブレドネートを溶解するための特定の溶解剤（兼結晶析出防止剤）、特定の成分安定化剤及び特定の増粘剤を含有するコルチコステロイド含有ローション剤に存する。

【0008】 以下、本発明を詳細に説明する。本発明の有効成分であるジフルブレドネートは上記(1)式で示されるような化合物で、コルチコステロイド含有ローション剤中に0.01~0.1重量%、好ましくは0.03~0.07重量%含有される。ジフルブレドネートの溶解剤（兼結晶析出防止剤）としてはクロタミトン、アジピン酸ジイソプロピル又はこれらの混合物を用いる。これらの溶解剤を用いると、少量の配合で有効成分であるジフルブレドネートの溶解性を高めるとともに、冷所保存又は長期保存においてジフルブレドネートの結晶析出を防止することができる。溶解剤はコルチコステロイド含有ローション剤中に0.5~10重量%、好ましくは1~5重量%含有される。

【0009】 増粘剤としての天然ガム類としては、寒天、カゼイン、キサンタンガム、ローカストビーンガム及びグアーガム等が挙げられるが、特にキサンタンガム、ローカストビーンガム又はこれらの混合物を用いるのが好ましい。これらの増粘剤を用いると、製剤に適度な粘性を付与することができ、使用時に容易に流れ落ちることなく、かつ展延性に優れているため広範囲に塗布することができる。また、べた付きがなく、使用感に優れ、衣類等への付着を避けることができる。更に、長期

保存において温度による粘度変化がほとんどなく、離水の防止作用があり物理化学的に安定な製剤ができる。増粘剤はコルチコステロイド含有ローション剤中に0.1～2重量%、好ましくは0.1～1重量%含有される。

【0010】ジフルブレドネートの安定化剤としてはクエン酸又はクエン酸とそのアルカリ金属塩との混合物が用いられる。上記安定化剤を用いて製剤のpHを4.0～5.0に調節することにより、有効成分であるジフルブレドネートの安定性を高め、かつ弱酸性とすることにより皮膚刺激性を軽減することができる。安定化剤はコルチコステロイド含有ローション剤中に0.1～2重量%、好ましくは0.5～1.5重量%含有される。

【0011】本発明のローション剤を製造するためには、更に高級アルコール、保湿剤、界面活性剤、防腐剤及び必要量の水等が用いられる。高級アルコールとしては、例えばセタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等の単独或いはこれらの混合物が挙げられ、全組成中に0.1～10重量%、好ましくは0.1～5重量%含有される。保湿剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル及びスクワラン等の単独或いはこれらの混合物が挙げられ、全組成中に1～20重量%、好ましくは5～15重量%含有される。

【0012】更に、油相成分として、例えば流動パラフ\*

ジフルブレドネート	0.05g
クロタミトン	1.5g
スクワラン	10.0g
セトステアリルアルコール	1.0g
モノステアリン酸グリセリン	2.1g
モノステアリン酸ポリオキシエチレン	1.4g
グリセリン	7.0g
キサンタンガム	0.2g
クエン酸	0.5g
クエン酸ナトリウム	0.5g
パラオキシ安息香酸メチル	0.1g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1g
エデト酸二ナトリウム	0.1g
精製水	全量100g

【0014】油相を70～80℃で溶解し、これにクロタミトンに溶解したジフルブレドネードを加えて攪拌する。更に、水相を70～80℃で溶解し、これを油相に

ジフルブレドネート	0.05g
クロタミトン	1.5g
流動パラフィン	10.0g
セトステアリルアルコール	1.0g
モノステアリン酸グリセリン	2.1g
モノステアリン酸ポリオキシエチレン	1.4g
グリセリン	7.0g
ローカストビーンガム	0.2g

\*イン、白色ワセリン、マイクロクリスタリンワックス及び固形パラフィン等の単独或いはこれらの混合物が用いられ、全組成中に2～20重量%、好ましくは2～10重量%含有される。界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の単独或いはこれらの混合物が挙げられ、全組成中に0.5～10重量%、好ましくは1～5重量%含有され、特にHLB (Hydrophobic-Lipophile Balance) 値を8～15の範囲に調節するのが好ましい。防腐剤としては、例えばソルビン酸、安息香酸ナトリウム及びパラオキシ安息香酸エステル類が挙げられ、中でもパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルの混合物が通常よく用いられる。更に安定剤として、例えばエデト酸二ナトリウム等が用いられ、これらは全組成中に0.05～1.0重量%、好ましくは0.05～0.5重量%含有されるように添加される。

【0013】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1

0.05g
1.5g
10.0g
1.0g
2.1g
1.4g
7.0g
0.2g
0.5g
0.5g
0.1g
0.1g
0.1g
全量100g

加えて乳化し、室温まで攪拌下冷却し、ローション剤を得る。

#### 実施例2

0.05g
1.5g
10.0g
1.0g
2.1g
1.4g
7.0g
0.2g

(4)

特開平5-43465

5

6

クエン酸	0.5 g
クエン酸ナトリウム	0.5 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.1 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1 g
エデト酸二ナトリウム	0.1 g
精製水	全量100 g

実施例1と同様にしてローション剤を得た。

【0015】実施例3

ジフルブレドネート	0.05 g
クロタミトン	1.5 g
流動パラフィン	10.0 g
セトステアリルアルコール	1.0 g
モノステアリン酸グリセリン	2.1 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレン	1.4 g
グリセリン	7.0 g
ローカストビーンガム	0.1 g
キサンタンガム	0.1 g
クエン酸	0.5 g
クエン酸ナトリウム	0.5 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.1 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1 g
エデト酸二ナトリウム	0.1 g
精製水	全量100 g

実施例1と同様にしてローション剤を得た。

【0016】実施例4

ジフルブレドネート	0.05 g
アジピン酸ジイソプロピル	2.5 g
スクワラン	10.0 g
セトステアリルアルコール	1.0 g
モノステアリン酸グリセリン	2.1 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレン	1.4 g
グリセリン	7.0 g
キサンタンガム	0.2 g
クエン酸	0.5 g
クエン酸ナトリウム	0.5 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.1 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1 g
エデト酸二ナトリウム	0.1 g
精製水	全量100 g

アジピン酸ジイソプロピルにジフルブレドネートを溶解し、実施例1と同様にしてローション剤を得た。

【0017】比較例1

ジフルブレドネート	0.05 g
クロタミトン	1.5 g
スクワラン	10.0 g
セトステアリルアルコール	1.0 g
モノステアリン酸グリセリン	2.1 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレン	1.4 g
グリセリン	7.0 g
カルボキシビニルポリマー	0.3 g
水酸化カリウム	0.15 g
クエン酸	0.5 g
クエン酸ナトリウム	0.5 g

パラオキシ安息香酸メチル  
 パラオキシ安息香酸プロピル  
 エデト酸二ナトリウム  
 精製水

0.1 g  
 0.1 g  
 0.1 g  
 全量100 g

実施例1と同様にしてローション剤を得た。

#### 【0018】試験例1

実施例1、2及び比較例1で得られたローション剤並びに  
 対照として市販品（マイザークリーム：三菱化成社  
 製）（下線部三菱化成登録商標）を試験検体とし、下記  
 試験方法により血管収縮能試験を実施した。

#### 試験方法

試験部位に皮膚病変を有さない健康成人男子志願者12  
 名を被験者として、各試験検体約50mgをパッチテス  
 ト用絆創膏（鳥居製薬製、スモールサイズ）に塗布し、  
 被験者の上背部に貼付し密封した。4時間後、パッチテ  
 スト用絆創膏を除去し、皮膚に残存する検体を良く拭き  
 取った。検体を除去してから2時間後、4時間後及び6  
 時間後に、血管収縮反応による皮膚の蒼白化現象を肉眼  
 で下記の基準により判定し、各被験者12名の得点の平  
 均値を求めた。その結果を第1表に示す。

#### 【0019】

++：著しい蒼白化現象 ……3点  
 +：明らかな蒼白化現象 ……2点  
 ±：微弱な蒼白化現象 ……1点  
 -：反応なし ……0点

この試験において、実施例1、2で得られたローション\*

10

20

\*剤は第1表に示した如く対照のクリーム剤と同等で、比  
 較例1と比べても優位に効果を発揮することが示され  
 た。尚、ドレイズ法に準じた一次皮膚刺激性試験をウサ  
 ギ（18匹）を用いて実施した結果を第2表に示す。こ  
 の試験において、第2表に示した如く比較例1のローシ  
 ョンで基剤由来の極軽度な刺激性が見られたのに対し  
 て、実施例1のローションは対照の市販ステロイド剤含  
 有ローション剤と同様に刺激性は認められなかった。

【0020】更に、物理化学的安定性について、第3表  
 にジフルブレドネートの安定性、第4表に外観変化、第  
 5表に有効成分の結晶析出について評価した結果を示  
 す。この試験において、第3表に示した如くジフルブレ  
 ドネートの安定性は、比較例1が若干劣るのに対して実  
 施例1では安定であった。また、第4表に示した如く外  
 観変化については、対照の市販品2が若干変色し、比較  
 例が粘性の低下を示したのに対して実施例1では変化は  
 なかった。第5表に示した如く5℃保存下における有効  
 成分の結晶析出についても、対照の市販品1～2で結晶  
 析出が認められたのに対して、実施例1では結晶析出は  
 見られなかった。

#### 【0021】

#### 【表1】

第1表 血管収縮作用

	2時間後	4時間後	6時間後
実施例1	2.2	2.5	2.8
比較例1	1.6	2.0	2.5
市販品*1	2.3	2.2	2.4

\*1:マイザークリーム(三菱化成社製)[下線部 三菱化成登録商標]

#### 【0022】

#### 【表2】

第2表 一次皮膚刺激性(ウサギ)

検 体	最終評価点
実施例1	0
実施例1基剤	0
比較例1	0.02
比較例1基剤	0.11
市販品1*2	0
市販品2*3	0

\*2: ロコルテンローション(日本チバガイギー社製)  
[下線部 日本チバガイギー登録商標]

\*3: リドメックスローション(興和新薬社製)  
[下線部 興和新薬登録商標]

【0023】

【表3】

第3表 含量変化(6ヶ月保存後の測定値)

	5℃	室温	40℃	5℃ = 40℃
実施例1	100.0	100.2	99.2	99.9
比較例1	98.5	97.4	97.5	96.7

\*: サイクル試験は、24時間サイクルにて実施。

【0024】

【表4】

第4表 外観変化(6ヶ月保存後の観察)

	5℃	室温	40℃	5℃ = 40℃
実施例1	—	—	—	—
比較例1	—	—	粘性低下	粘性低下
市販品1	—	—	—	—
市販品2	—	—	若干着色	明らかに着色

—: 変化なし

市販品1: ロコルテンローション(日本チバガイギー社製)[下線部 日本チバガイギー登録商標]

市販品2: リドメックスローション(興和新薬社製)[下線部 興和新薬登録商標]

【0025】

50 【表5】

第5表 有効成分の結晶析出(5℃保存/顕微鏡観察)

	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
実施例1	-	-	-	-
比較例1	-	-	-	-
市販品1	-	±	+	+
市販品2	-	±	+	+

+: 明らかに結晶析出、±: 僅かに結晶析出、-: 結晶析出なし

市販品1: ロコルテンローション(日本チバガイギー社製)[下線部 日本チバガイギー登録商標]

市販品2: リドメックスローション(興和新薬社製)[下線部 興和新薬登録商標]

【0026】

【発明の効果】本発明によるコルチコステロイド含有ローション剤は、長期間に渡り物理化学的に安定で、粘度変化や有効成分の結晶析出が認められず、優れた治療効

果を有する。更に、使用感も非常に良好で、皮膚刺激性や副作用が無く、局所的のみならず毛髪部位や全身に渡る広範囲な疾患に対して実用上極めて優れた製剤である。

- 1/1 - (C) WPI / DERWENT  
 AN - 93-104198 c13!  
 AP - JP910199572 910808  
 PR - JP910199572 910808  
 TI - Corticosteroid contg. lotions for treating inflammatory and dermatological disorders - contain difluprednate, crotamiton and/or diisopropyl adipate, natural gums and citric acid  
 IW - CORTICOSTEROID CONTAIN LOTION TREAT INFLAMMATION DERMATOLOGY DISORDER CONTAIN CROTAMITON DI ISOPROPYL ADIPATE NATURAL GUM CITRIC ACID  
 PA - (MITU ) MITSUBISHI KASEI CORP  
 PN - JP5043465 A 930223 DW9313 A61K31/57 007pp  
 ORD - 1993-02-23  
 IC - A61K9/107 ; A61K31/57 ; A61K47/12 ; A61K47/14 ; A61K47/18  
 FS - CPI  
 DC - B01 D21  
 AB - J05043465 Lotions contain (1) difluprednate of formula (I) (2) crotamiton (II) and/or diisopropyl adipate as solubiliser, (3) natural gums as viscosity-enhancing agents, and (4) citric acid opt. mixed with alkali metal citrate as stabiliser for (I).  
 - USE/ADVANTAGE - The lotions with good efficiency are useful in the treatment of inflammatory and allergic dermatological disorders. The lotions are physicochemically stable over a prolonged period without changes in viscosity and crystallisation of the effective component. A good feeling is obtd. on use and skin irritability of side effects are prevented. The formulation may be applied to hair regions, body or to local parts.  
 - In an example, 0.05g (I), 1.5g (II), 10.0 g squalane, 1.0 g stearyl alcohol 2.1 g monostearic acid glycerine, 1.4 g monostearic acid polyoxyethylene, 7.0 g glycerine, 0.2 g xanthan gum, 0.5 g citric acid, 0.5 g Na citrate, 0.1 g Me paraoxybenzoate, 0.1 g Pr paraoxybenzoate, and 0.1 g di-Na edetate were made upto 100 g with pure water. (i) dissolved in (II) was added to the oily phase at 70-80 deg.C. It was added to the aq. phase at 70-80 deg C and emulsified. Cooling to room temp. and agitation gave a lotion.  
 - (Dwg.0/0)